
PEMBENGGKAKAN PERI-ARTICULAR DAN NYERI SENDI AKIBAT AMLODIPINE: SUATU REAKSI OBAT YANG TIDAK DIKEHENDAKI DENGAN ONSET LAMBAT : SEBUAH LAPORAN KASUS

AMLODIPINE-INDUCED PERI-ARTICULAR SWELLING AND JOINT PAIN: A PROBABLE LATE-ONSET ADVERSE DRUG REACTION: A CASE REPORT

Cindy Marseli¹, Intan Trisakti², Rafifah Azzahra^{1*}, Falerina Puspita³

¹Department of Pharmacy, Sriwijaya University, Palembang, Indonesia

²Department of Pharmacy, Aisyiyah University, Palembang, Indonesia

³Bandung Kiwari Hospital, Bandung, Indonesia

*Email corresponding author: rafifah@unsri.ac.id

Diterima : 5 Mei 2026

Disetujui : 23 Juni 2026

Terbit : 30 Juni 2026

ABSTRACT

Amlodipine is a widely prescribed dihydropyridine calcium channel blocker used as a first-line treatment for hypertension. While peripheral edema is its most recognized adverse drug reaction (ADR), musculoskeletal manifestations such as arthralgia and peri-articular swelling remain rare and incompletely characterized. We report a case of recurrent joint pain and peri-articular swelling in a 64-year-old woman with type 2 diabetes mellitus, hypertension, COPD, and GERD receiving long-term amlodipine 10 mg daily. Symptoms emerged several hours after each dose and resolved within 48-72 hours of drug discontinuation, constituting a positive dechallenge. The clinical assessment excluded gout and inflammatory arthritis based on the absence of warmth, erythema, or tophi; the absence of elevated temperature or systemic inflammatory signs on physical examination; and the clear temporal pattern of symptom onset and resolution, which coincided exclusively with amlodipine exposure. No laboratory data were available at the time of documentation; however, the clinical pattern and resolution on dechallenge were consistent with a drug-induced reaction. Causality was assessed using the Naranjo Algorithm, yielding a score of 7 (probable ADR). Amlodipine was discontinued, and antihypertensive therapy was switched to candesartan 16 mg daily, with symptomatic treatment using diclofenac sodium and furosemide 40 mg. This case highlights a rare musculoskeletal reaction linked to amlodipine-induced peri-articular edema in a multimorbid elderly patient. It underscores the importance of pharmacovigilance for atypical ADRs in long-term therapy.

Keywords: amlodipine, musculoskeletal symptoms, arthralgia, naranjo algorithm

ABSTRAK

Amlodipine adalah penghambat saluran kalsium dihidropiridin yang banyak diresepkan sebagai agen antihipertensi lini pertama. Meskipun edema perifer merupakan reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) yang paling dikenal, manifestasi muskuloskeletal seperti artralgia dan pembengkakan peri-articular tetap jarang terjadi dan belum terkarakterisasi secara optimal. Kami melaporkan kasus nyeri sendi berulang dan pembengkakan periartikular pada pasien wanita berusia 64 tahun dengan diabetes melitus tipe 2, hipertensi, PPOK, dan GERD yang sedang menjalani amlodipine 10 mg sekali sehari dalam jangka panjang. Gejala muncul beberapa jam

setelah setiap dosis dan sembuh dalam 48-72 jam setelah penghentian obat (dechallenge positif). Evaluasi klinis menyingkirkan gout dan artritis inflamasi berdasarkan ketiadaan tanda inflamasi lokal (kemerahan, rasa panas, tofi) serta pola temporal yang khas. Keterbatasan data laboratorium diakui sebagai kendala dalam laporan ini. Penilaian kausalitas dengan Algoritma Naranjo menghasilkan skor 7 (probable). Penghentian amlodipine dan penggantian menjadi candesartan 16 mg menghasilkan perbaikan klinis. Kasus ini menekankan pentingnya kewaspadaan terhadap ROTD muskuloskeletal atipikal, khususnya pada pasien lanjut usia dengan multimorbiditas yang menjalani terapi antihipertensi jangka panjang.

Kata kunci: amlodipine, artralgia, algoritma naranjo, gejala muskuloskeletal

PENDAHULUAN

Amlodipine adalah penghambat saluran kalsium yang banyak digunakan sebagai agen antihipertensi lini pertama karena sifat vasodilasinya yang kuat dan durasi kerja yang panjang (Alkhaldi et al., 2025). Obat ini bekerja dengan memblokir saluran kalsium tipe-L pada otot polos vaskular, sehingga menginduksi vasodilatasi arteriol yang kuat dan menurunkan resistensi vaskular perifer. Profil farmakokinetiknya yang khas bioavailabilitas 60-80%, waktu paruh 35-50 jam, dan klirens renal yang rendah menjadikannya sangat sesuai untuk pemberian sekali sehari, yang sangat menguntungkan kepatuhan pasien jangka panjang (Jiang et al., 2025). Di Indonesia, hipertensi merupakan penyakit tidak menular dengan prevalensi tertinggi, dan amlodipine menjadi salah satu agen antihipertensi yang paling sering digunakan (Setiawati et al., 2015). Penggunaan yang meluas ini menjadikan deteksi dan pelaporan efek samping termasuk reaksi yang atipikal sebagai prioritas klinis dan farmakovigilans yang penting.

Efek samping amlodipine yang paling umum adalah edema perifer, yang terjadi akibat dilatasi prekapiler secara preferensial tanpa kompensasi oleh tonus pascakapiler, sehingga terjadi peningkatan tekanan hidrostatis intrakapiler dan ekstrasvasasi cairan ke ruang interstisial (Bahçebaşı et al., 2025; Bulsara et al., 2024). Edema terkait amlodipine bersifat non-responsif terhadap diuretik karena tidak mencerminkan kelebihan volume intravaskular, melainkan redistribusi cairan akibat perubahan tekanan lokal. Selain edema perifer, manifestasi muskuloskeletal seperti artralgia dan pembengkakan peri-articular telah dilaporkan, meskipun kasusnya tetap sangat jarang (Venkateswaran et al., 2018).

Analisis farmakovigilans skala besar berbasis database FAERS yang diterbitkan pada tahun 2025 mengidentifikasi 513 sinyal ROTD potensial yang terkait dengan amlodipine, termasuk reaksi yang sebelumnya tidak dilaporkan, dengan kelompok usia ≥ 65 tahun mewakili 42,1% dari seluruh pelapor (Jiang et al., 2025). Studi randomisasi Mendel juga menemukan bahwa penggunaan penghambat saluran kalsium berkaitan secara kausal dengan perburukan nyeri sendi dan penyempitan ruang sendi pada pasien osteoarthritis lutut (Zhang et al., 2023). Temuan-temuan ini memperkuat relevansi klinis pemantauan reaksi muskuloskeletal pada pasien yang menerima amlodipine dalam jangka panjang, terutama pada populasi lansia dengan komorbiditas.

Laporan kasus ini bertujuan untuk mendokumentasikan reaksi muskuloskeletal yang jarang akibat amlodipine pada pasien lanjut usia dengan multimorbiditas, merinci pola temporal onset dan resolusi gejala, serta mendiskusikan mekanisme yang mendasarinya dan implikasi farmakovigilans.

Pernyataan Etik

Laporan kasus ini disusun sesuai pedoman CARE (CAse REport) untuk pelaporan kasus klinis. Persetujuan tertulis (*informed consent*) untuk publikasi laporan ini telah diperoleh dari pasien atau wali yang berwenang. Seluruh data identitas pasien telah dianonimkan sesuai standar perlindungan privasi dan prinsip Deklarasi Helsinki yang direvisi pada tahun 2024.

LAPORAN KASUS

Pasien Ny. MA, perempuan Sunda berusia 64 tahun, datang sebagai pasien rawat jalan di Rumah Sakit X di Bandung. Pasien memiliki riwayat penyakit yang telah terdokumentasi, meliputi diabetes melitus tipe 2, hipertensi, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penyakit refluks gastroesofageal (GERD), dan vertigo berulang. Regimen farmakoterapi jangka panjang yang sedang dijalani terdiri dari atorvastatin 20 mg sekali sehari, bisoprolol 2,5 mg sekali sehari, dan amlodipine 10 mg sekali sehari. Amlodipine telah dikonsumsi selama lebih dari dua tahun tanpa keluhan muskuloskeletal yang sebelumnya telah didokumentasikan.

Gejala berupa pembengkakan sendi dan nyeri pertama kali dicatat pada 3 November 2025, dengan onset beberapa jam setelah pemberian amlodipine 10 mg. Pola yang identik secara konsisten teramati pada setiap dosis berikutnya. Tidak terdapat faktor pencetus alternatif yang teridentifikasi, termasuk trauma muskuloskeletal, peningkatan aktivitas fisik secara mendadak, infeksi akut, atau penggunaan obat baru secara bersamaan.

Pada 8 November 2025, pasien kembali dengan gejala yang memburuk. Pada pemeriksaan fisik ditemukan pembengkakan peri-articular tanpa tanda-tanda inflamasi klasik seperti eritema, rasa panas lokal, atau tofi. Tidak ditemukan demam atau tanda-tanda inflamasi sistemik. Penilaian klinis menyingkirkan gout berdasarkan ketiadaan hiperurisemia yang terdokumentasi sebelumnya, tidak adanya tanda khas gout akut (eritema berat, nyeri monoartikular pada sendi metatarsofalangeal pertama), serta pola gejala yang sepenuhnya konsisten dengan paparan amlodipine. Arthritis inflamasi disingkirkan berdasarkan ketiadaan keterlibatan sendi yang simetris, kekakuan pagi hari yang berkepanjangan, atau manifestasi sistemik arthritis reumatoid atau spondiloartropati.

Penting untuk dicatat bahwa pada saat dokumentasi kasus ini, pemeriksaan laboratorium, termasuk kadar asam urat serum, laju endap darah (LED), C-reactive protein (CRP), dan panel metabolik, tidak dilakukan. Keterbatasan ini diakui sebagai batasan laporan, dan pembahasan lebih lanjut mengenai pendekatan klinis terhadap ketiadaan data laboratorium disajikan pada bagian Pembahasan.

Berdasarkan temuan klinis tersebut, amlodipine 10 mg dihentikan. Tata laksana simtomatik mencakup pemberian natrium diklofenak sebagai analgesik dan furosemide 40 mg sekali sehari untuk mengurangi edema. Terapi antihipertensi kemudian dimodifikasi menjadi candesartan 16 mg sekali sehari. Pembengkakan dan nyeri sendi sembuh sepenuhnya dalam 48-72 jam setelah penghentian amlodipine, sehingga mengonfirmasi dechallenge positif. Perjalanan klinis secara keseluruhan mendukung kemungkinan kuat adanya hubungan kausal antara gejala muskuloskeletal dan terapi amlodipine jangka panjang.

Penilaian kausalitas menggunakan Algoritma Naranjo (Tabel 1) menghasilkan total skor 7, sehingga kejadian merugikan ini diklasifikasikan sebagai ADR *probable*. Rincian jawaban untuk setiap item Naranjo disajikan dalam tabel berikut beserta justifikasinya.

Tabel 1. Penilaian Kausalitas Naranjo: Hubungan Amlodipine dengan Pembengkakan Peri-articular dan Nyeri Sendi

No	Pertanyaan	Ya	Tidak	Tidak Diketahui	Jawaban Kasus
1	Apakah ada laporan konklusif sebelumnya tentang reaksi ini?	<u>+1</u>	0	0	+1 (Ya)
2	Apakah ROTD muncul setelah obat yang dicurigai diberikan?	<u>+2</u>	-1	0	+2 (Ya)
3	Apakah ROTD membaik saat obat dihentikan atau antagonis spesifik diberikan?	+1	0	<u>0</u>	0 (Tidak Diketahui)
4	Apakah ROTD muncul kembali saat obat diberikan kembali?	<u>+2</u>	-1	0	+2 (Ya)*
5	Apakah ada penyebab alternatif yang dapat menyebabkan reaksi tersebut?	-1	<u>+2</u>	0	+2 (Tidak)
6	Apakah ROTD muncul kembali saat plasebo diberikan?	-1	+1	<u>0</u>	0 (Tidak Diketahui)
7	Apakah obat terdeteksi dalam darah (atau cairan lain) pada konsentrasi yang diketahui bersifat toksik?	+1	<u>0</u>	0	0 (Tidak)
8	Apakah ROTD lebih parah saat dosis ditingkatkan atau lebih ringan saat dosis diturunkan?	+1	0	<u>0</u>	0 (Tidak Diketahui)
9	Apakah pasien mengalami ROTD yang serupa terhadap obat yang sama atau obat serupa pada paparan sebelumnya?	+1	0	<u>0</u>	0 (Tidak Diketahui)
10	Apakah ROTD dikonfirmasi oleh bukti objektif?	+1	0	<u>0</u>	0 (Tidak)
Total Skor					7 (Probable)

Keterangan: *Item 4 (rechallenge): gejala muncul kembali secara konsisten pada setiap dosis amlodipine yang diberikan selanjutnya sebelum penghentian definitif, yang secara klinis setara dengan rechallenge positif. Interpretasi skor: ≥ 9 = Definite; 5-8 = Probable; 2-4 = Possible; ≤ 1 = Doubtful.

PEMBAHASAN

Mekanisme Patofisiologi Edema Peri-articular Terkait Amlodipine

Mekanisme utama edema yang diinduksi amlodipine adalah dilatasi prekapiler yang preferensial tanpa peningkatan tonus pembuluh pascakapiler, yang mengakibatkan peningkatan tekanan intrakapiler dan ekstrasvasi cairan ke ruang interstisial, termasuk jaringan peri-articular (Bahçebaşı et al., 2025). Edema jenis ini bersifat tidak responsif terhadap diuretik karena tidak mencerminkan kelebihan volume intravaskular, melainkan redistribusi cairan lokal akibat

ketidakseimbangan tekanan hidrostatik (Goyal et al., 2025; McKeever et al., 2025). Fenomena ini menjelaskan mengapa pemberian furosemide pada kasus ini bersifat simtomatik semata, sementara penghentian amlodipine merupakan intervensi kausal yang sesungguhnya.

Selain mekanisme hemodinamik tersebut, blokade saluran kalsium tipe L oleh amlodipine secara teoritis dapat mengganggu homeostasis kalsium intraseluler pada kondrosit sendi, sehingga berpotensi mempengaruhi metabolisme matriks ekstraseluler kartilago (Zhang et al., 2023). Melalui studi randomisasi Mendel pada data Osteoarthritis Initiative, ditemukan bahwa penghambat saluran kalsium berkaitan secara kausal dengan perburukan nyeri sendi dan penyempitan ruang sendi pada pasien osteoarthritis lutut, sehingga memberikan landasan kausal yang lebih kuat bagi dugaan hubungan tersebut (Zhang et al., 2023).

Pendekatan Diagnostik dan Eksklusi Diagnosis Banding

Salah satu keterbatasan utama laporan kasus ini adalah tidak tersedianya data laboratorium untuk konfirmasi objektif eksklusi diagnosis banding. Dalam tata laksana ideal, skrining laboratorium yang direkomendasikan untuk menyingkirkan gout meliputi pemeriksaan kadar asam urat serum, sedangkan untuk artritis inflamasi meliputi LED, CRP, rheumatoid factor (RF), dan anti-citrullinated protein antibody (anti-CCP) (Phillips & Muller, 1998; Smith, 2000). Analisis cairan sendi untuk konfirmasi kristal monosodium urat juga merupakan baku emas eksklusi gout.

Namun demikian, eksklusi klinis pada kasus ini didukung oleh beberapa argumen yang kuat: (1) tidak adanya eritema berat, rasa panas lokal, atau tofi yang merupakan ciri khas gout akut; (2) pola temporal yang sangat spesifik di mana gejala muncul konsisten beberapa jam setelah pemberian amlodipine dan sembuh sepenuhnya dalam 48-72 jam pasca-penghentian, pola yang tidak khas untuk gout atau artritis inflamasi; (3) tidak adanya riwayat hiperurisemia atau episode gout sebelumnya; dan (4) tidak adanya keterlibatan sendi yang khas untuk artritis reumatoid atau spondiloartropati. Komunitas klinis disarankan untuk melengkapi evaluasi ini dengan pemeriksaan laboratorium guna konfirmasi yang lebih kuat di masa mendatang.

Late-Onset ADR dalam Konteks Amlodipine

Konsep *late-onset* ADR, yaitu munculnya reaksi obat setelah periode penggunaan yang panjang tanpa keluhan, memerlukan justifikasi ilmiah yang memadai. Mekanisme yang mendasari onset tertunda ADR mencakup: (1) akumulasi obat atau metabolitnya secara bertahap di jaringan hingga mencapai ambang toksisitas; (2) perubahan metabolik kumulatif yang baru menjadi manifes setelah paparan berkepanjangan; dan (3) perubahan farmakodinamik terkait usia, seperti peningkatan sensitivitas vaskular dan penurunan kapasitas kompensasi tonus pembuluh darah, yang berkembang seiring waktu pada populasi lansia (artem, 2024; Tao et al., 2026).

Pada pasien ini, munculnya gejala setelah 2 tahun penggunaan amlodipine tanpa keluhan sebelumnya dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme. Pertama, perubahan farmakodinamik terkait penuaan progresif, termasuk penurunan elastisitas dinding vaskular, gangguan regulasi tonus mikrovaskular, dan penurunan kapasitas drainase limfatik, dapat meningkatkan kerentanan jaringan periartikular terhadap perubahan tekanan hidrostatik yang sebelumnya telah terkompensasi (Walsh et al., 2023). Kedua, memburuknya kondisi komorbid seperti diabetes dan PPOK yang mempengaruhi responsivitas vaskular. Ketiga, kemungkinan adanya ambang individual yang akhirnya terlampaui setelah akumulasi bertahap efek farmakodinamik. Meskipun mekanisme pastinya belum dapat dipastikan dari satu laporan kasus, argumen ini memberikan landasan biologis yang masuk akal untuk onset yang tertunda.

Pengaruh Multimorbiditas dan Polifarmasi terhadap Kerentanan ROTD

Profil klinis pasien ini mencerminkan kerentanan khas populasi lansia terhadap ROTD atipikal, dengan usia 64 tahun, diabetes melitus tipe 2, hipertensi, PPOK, dan GERD. Tinjauan literatur Walsh et al. (2023) menunjukkan bahwa perubahan farmakokinetik dan farmakodinamik yang terkait dengan usia, dikombinasikan dengan polifarmasi, secara bermakna meningkatkan risiko ROTD yang tidak terduga pada orang dewasa yang lebih tua. Jiang et al. (2025) juga mengkonfirmasi bahwa pasien berusia ≥ 65 tahun mewakili kelompok demografis dengan pelaporan kejadian merugikan amlodipine tertinggi dalam database FAERS.

Polifarmasi pada pasien ini, yaitu atorvastatin, bisoprolol, dan amlodipine, berpotensi menciptakan lingkungan farmakodinamik yang kompleks. Meskipun tidak ada interaksi obat yang secara langsung diidentifikasi sebagai penyebab primer pada kasus ini, kombinasi atorvastatin dan amlodipine diketahui dapat meningkatkan konsentrasi plasma amlodipine melalui inhibisi CYP3A4, yang secara teoritis dapat meningkatkan intensitas efek farmakodinamisnya, termasuk vasodilatasi prekapiler (Bulsara et al., 2024). Implikasi klinis ini perlu dipertimbangkan dalam tata laksana yang serupa.

Kebaruan Kasus dan Perbandingan dengan Laporan Sebelumnya

Dibandingkan dengan laporan sebelumnya, kasus ini memiliki beberapa keunikan. Phillips & Muller (1998) melaporkan komplikasi neuromuskular berat yang muncul 2 bulan setelah inisiasi amlodipine, disertai peningkatan CRP dan gambaran imunologis yang lebih kompleks. (Smith (2000) melaporkan artralgia yang terkait dengan penghambat saluran kalsium tanpa spesifikasi, termasuk amlodipine. Venkateswaran et al. (2018) mendokumentasikan nyeri sendi terkait amlodipine dalam studi observasional di rumah sakit tersier, dengan kausalitas yang diklasifikasikan sebagai *probable*. Kasus ini berkontribusi dengan mendokumentasikan onset yang tertunda setelah 2 tahun penggunaan, lebih lama daripada sebagian besar laporan terdahulu pada pasien dengan profil multimorbiditas yang komprehensif, disertai dechallenge positif yang terdokumentasi dengan baik secara temporal.

Pemilihan candesartan sebagai pengganti amlodipine merupakan pilihan yang rasional secara farmakoterapi. Antagonis reseptor angiotensin II (ARB) tidak menyebabkan edema perifer dan berpotensi mengimbangi peningkatan tekanan prekapiler melalui dilatasi postcapillary. Strategi kombinasi penghambat saluran kalsium dengan ARB atau ACEi telah direkomendasikan dalam panduan klinis sebagai pendekatan untuk meminimalkan edema yang terkait dengan penghambat saluran kalsium (Dat et al., 2024).

Implikasi Farmakovigilans

Kasus ini menekankan pentingnya klinisi untuk secara aktif mempertimbangkan kemungkinan ROTD muskuloskeletal akibat amlodipine sebagai diagnosis banding ketika pasien lansia dengan terapi antihipertensi jangka panjang mempresentasikan nyeri sendi atau pembengkakan periartikular yang tidak dapat dijelaskan oleh kondisi reumatologis primer. Studi berbasis FAERS oleh Guo et al. (2024) menemukan bahwa penghambat saluran kalsium secara khusus dikaitkan dengan penyempitan ruang sendi lutut, dan Jiang et al. (2025) mengidentifikasi artralgia sebagai salah satu sinyal ROTD yang bermakna secara statistik. Pemanfaatan rekam medis elektronik, sistem pelaporan spontan, dan instrumen penilaian kausalitas seperti Algoritma Naranjo secara konsisten merupakan komponen esensial untuk memperkuat basis data farmakovigilans bagi reaksi atipikal yang jarang ini.

KESIMPULAN

Laporan kasus ini mendokumentasikan ROTD muskuloskeletal probable berupa pembengkakan peri-articular dan nyeri sendi yang terkait dengan amlodipine 10 mg pada pasien lanjut usia dengan multimorbiditas, berdasarkan penilaian Algoritma Naranjo dengan skor 7. Pola temporal yang sangat spesifik, dengan onset gejala yang konsisten pasca-pemberian amlodipine dan resolusi dalam 48-72 jam pasca-penghentian, merupakan dasar kausal yang kuat, meskipun konfirmasi laboratorium tidak tersedia. Keterbatasan ini harus diakui dan menjadi pelajaran bagi praktisi klinis untuk melengkapi evaluasi dengan skrining laboratorium yang komprehensif, khususnya kadar asam urat serum, LED, dan CRP, guna memperkuat eksklusi diagnosis banding secara objektif. Mengingat kelangkaan reaksi ini dan perlunya data farmakovigilans yang lebih kuat, pelaporan kasus serupa secara sistematis sangat dianjurkan untuk memperluas pemahaman profil efek samping amlodipine pada populasi lansia dengan komorbiditas ganda.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak Rumah Sakit atas dukungan, izin, dan kerja sama yang telah diberikan dalam penyusunan case report ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Alkhaldi, N. H. A., Alshammari, R. M., Alamri, A. M. M., Alotaibi, S. O., Alshammariy, Y. F., Al Mutairi, H. N., Alsomali, Z. A., Mohamed, A., Elyas, M. E., Aljuhani, M. A., Alhirbish, H. A., Alsarimi, F. A. H., Almuhaylib, A. M., Al-Anzi, B. S., & Al-Ahmad, A. I. (2025). Calcium Channel Blockers: Review of Chemistry, Biochemical Mechanisms, and Pharmacological Effects. *Egyptian Journal of Chemistry*, 68(13), 641–650. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2025.401345.12007>
- artem. (2024, July 29). *Delayed Adverse Drug Reactions: Unmasking Hidden Perils - DrugCard*. <https://drug-card.io/blog/delayed-adverse-drug-reactions-unmasking-hidden-perils/>
- Bahçebaşı, S., Selen, A., & Günal, A. İ. (2025). Differential effects of amlodipine and ramipril on fluid compartments, sodium balance, and edema in hypertensive patients. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 26, 14703203251364668. <https://doi.org/10.1177/14703203251364668>
- Bulsara, K. G., Patel, P., & Cassagnol, M. (2024). Amlodipine. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK519508/>
- Dat, T. V., Tu, V. L., Thu, L. N. A., Quang, N. N. A., Binh, V., Nga, N. T. Q., Loc, D. H., Nguyen, T. T. H., Tam, D. N. H., Huynh, H.-H., Trung, T. D., Do, U., Phat, N. T., Hung, D. T., Nguyen, Q.-H., Yen, N. T. H., & Minh, L. H. N. (2024). Effectiveness of perindopril/amlodipine fixed-dose combination in the treatment of hypertension: A systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1156655>
- Goyal, A., Singh, B., & Afzal, M. (2025). Peripheral Edema. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554452/>
- Guo, Z., Di, J., Zhang, Z., Chen, S., Mao, X., Wang, Z., Yan, Z., Li, X., Tian, Z., Mu, C., Xiang, C., & Xiang, C. (2024). Antihypertensive drug-associated adverse events in osteoarthritis: A study of a large real-world sample based on the FAERS database. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1404427. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1404427>

- Jiang, J., Zhong, Q., Zhou, X., Zhou, L., Zheng, J., Liu, B., & Di, X. (2025). Adverse events associated with amlodipine: A pharmacovigilance study using the FDA adverse event reporting system. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1504671>
- Kent, N., Allikesam, K. K., Ly, A., Veerasammy, M., & Avula, S. K. (2025). A Rare Case of Idiopathic Angioedema Associated With Amlodipine Use. *Cureus*, 17(7), e87661. <https://doi.org/10.7759/cureus.87661>
- Li, M., Zeng, Y., Nie, Y., Wu, Y., Liu, Y., Wu, L., Xu, J., & Shen, B. (2021). The effects of different antihypertensive drugs on pain and joint space width of knee osteoarthritis—A comparative study with data from Osteoarthritis Initiative. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)*, 23(11), 2009–2015. <https://doi.org/10.1111/jch.14362>
- Makani, H., Bangalore, S., Romero, J., Htyte, N., Berrios, R. S., Makwana, H., & Messerli, F. H. (2011). Peripheral edema associated with calcium channel blockers: Incidence and withdrawal rate; a meta-analysis of randomized trials. In *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK81434/>
- McKeever, R. G., Patel, P., & Hamilton, R. J. (2025). Calcium Channel Blockers. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482473/>
- Phillips, B. B., & Muller, B. A. (1998). Severe neuromuscular complications are possibly associated with amlodipine. *The Annals of Pharmacotherapy*, 32(11), 1165–1167. <https://doi.org/10.1345/aph.18082>
- Russo, T., Kouyoumjian, S., & Fargaly, H. (2023). Angioedema: A Possible Complication of Amlodipine Use. *Cureus*, 15(7), e42202. <https://doi.org/10.7759/cureus.42202>
- Setiawati, A., Kalim, H., & Abdillah, A. (2015). Clinical Effectiveness, Safety and Tolerability of Amlodipine/Valsartan in Hypertensive Patients: The Indonesian Subset of the EXCITE Study. *Acta Medica Indonesiana*, 47(3), 223–233.
- Smith, K. M. (2000). Arthralgia associated with calcium-channel blockers. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57(1), 55–57. <https://doi.org/10.1093/ajhp/57.1.55>
- Tao, L., Li, X., Wu, Y., & Shan, Y. (2026). Editorial: Exploring adverse drug reactions: monitoring, mechanism, intervention, and resolution. *Frontiers in Medicine*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmed.2026.1798711>
- Venkateswaran, M., Poornima, M., & Kumar, C. V. (2018). Adverse drug effects monitoring of amlodipine in a tertiary care hospital. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 7(6), 1078–1082. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20182069>
- Walsh, D. J., Sahm, L. J., O'Driscoll, M., Bolger, B., Ameen, H., Hannan, M., Goggin, C., & Horgan, A. M. (2023). Hospitalization due to adverse drug events in older adults with cancer: A retrospective analysis. *Journal of Geriatric Oncology*, 14(6), 101540. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101540>
- Zhang, Y., Wang, Y., Zhao, C., Cai, W., Wang, Z., & Zhao, W. (2023). Effects of blood pressure and antihypertensive drugs on osteoarthritis: A Mendelian randomized study. *Aging Clinical and Experimental Research*, 35(11), 2437–2444. <https://doi.org/10.1007/s40520-023-02530-8>